

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-172199

(43)公開日 平成 6 年(1994) 6 月21日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	37/02	8314-4C		
	37/24	8314-4C		
	39/00	G 9284-4C		
	47/16	E 7433-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全 7 頁)

(21)出願番号	特願平4-351063	(71)出願人	000003665 株式会社ツムラ 東京都中央区日本橋 3 丁目 4 番10号
(22)出願日	平成 4 年(1992)12月 7 日	(72)発明者	増水 章季 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72)発明者	関根 隆志 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		(72)発明者	尹 在福 茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ ムラ内
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ペプチド類経鼻投与用組成物

(57)【要約】

【目的】本発明は、ペプチド類を鼻粘膜より吸収させることにより、医療上有用なペプチド類経鼻投与用組成物に関する。

【構成】本発明は、ペプチド類にイブシロンアミノカプロン酸またはトラネキサム酸を含むペプチド類経鼻投与用組成物およびペプチド類にイブシロンアミノカプロン酸またはトラネキサム酸を溶解した酸性クエン酸緩衝液を含む経鼻投与用組成物が、ペプチド類の経鼻吸収を顕著に向上させる医療上極めて優れた特徴を有するものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ペプチド類及びイブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を含有する経鼻投与用組成物。

【請求項2】 ペプチド類及びイブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を酸性水溶液又は酸性緩衝液に溶解してなる経鼻投与用組成物。

【請求項3】 酸性緩衝液が酸性クエン酸緩衝液である請求項第二項に記載の経鼻投与用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ペプチド類を鼻粘膜より吸収させることにより、医療上有効な効果を有するペプチド経鼻投与用組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術および課題】従来、ペプチドを有効成分として含有する医薬品のほとんどは、注射型製剤及び経口投与の形態で投与されている。しかし注射型製剤による投与は、患者の通院を必要とし、苦痛を伴いまた容易に実施できる形態ではない。また経口投与は、消化管からの吸収率が低く、更に蛋白分解酵素による分解、初回通過効果等を受けるため、有効量を消化管から吸収させるためには非常に多量のペプチドを投与しなければならない。

【0003】これらの問題を解決すべく、経鼻投与による方法が研究されているが、ペプチド類の経鼻吸収率は十分ではなく、さらに粘膜中に存在している蛋白分解酵素によっても分解される。

【0004】鼻粘膜での吸収性を上げるために、胆汁酸塩や合成界面活性剤を添加し吸収を促進させる方法が知られているが、連用により粘膜刺激、粘膜損傷等の副作用をもたらし、実際に使用することは不可能である。

【0005】一方、蛋白分解酵素阻害剤であるアプロチニン、メシル酸カモスタット等を添加することで吸収を促進させる方法も知られている（日本薬学会第111年会プログラムに記載）が、鼻粘膜適用時には安全性の面で問題があり、実用化に至っていない。そこでより有効な製剤の開発が望まれていた。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の事情に鑑み、吸収性及び安全性に優れ、副作用の少ないペプチド類経鼻投与用組成物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、イブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を含むペプチド類経鼻投与用組成物およびイブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を酸性クエン酸緩衝液に溶解してなるペプチド類経鼻投与用組成物が、ペプチド類の経鼻吸収性を顕著に向上させることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】即ち本発明は、(1) ペプチド類及びイブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を含む

経鼻投与用組成物、(2) ペプチド類及びイブシロンアミノカブロン酸またはトラネキサム酸を酸性水溶液または酸性緩衝液に溶解してなる経鼻投与用組成物、

(3) 酸性緩衝液が酸性クエン酸緩衝液である(2)に記載の経鼻投与用組成物である。

【0008】以下、(1)、(2)および(3)の経鼻投与用組成物を本発明の経鼻投与用組成物という。

【0009】本発明に用いられるペプチド類とは、具体的には次のようなものが挙げられるが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【0010】カルシトニン、インスリン、プロインシュリン、上皮細胞増殖因子、成長ホルモン、ソマトメジンC、ソマトスタチン、顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子、コロニー刺激因子、エリスロポエチン、インターフェロン、インターロイキン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、パラサイロイドホルモン、スーパーオキシドディスムターゼ、ティシュープラスミノゲンアクチベーター、アンチトロンビン、血液凝固第Ⅲ因子、血液凝固第Ⅳ因子、プロテインC、ヒルジン、肝炎ワクチン、エンドルフィン、ACTH放出ホルモン、ニューロテンシン、アンギオテンシン、トランスフェリン、エンドセリン、バソプレシン、デスモプレシン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、ウロキナーゼ、バソアクティブインテスティナルポリペプチド、肝炎ワクチン、インフルエンザワクチン、百日せきワクチン、ジフテリアワクチン、破傷風ワクチン。

【0011】上記ペプチド類のうち特にカルシトニンは、本発明で用いられるペプチドのうちで最も好適なものである。さらに上記以外のペプチドで、血清カルシウム低下作用を有するペプチドであれば本発明に使用できる。

【0012】本発明に含有されるイブシロンアミノカブロン酸及びトラネキサム酸の配合量は、50重量%以上だと浸透圧が高まり粘膜が乾燥してしまうため、0.01~50重量%であることが好ましく、更に好ましくは0.1~20重量%である。

【0013】更に本発明の経鼻投与用組成物は、pH2以下の酸性またはpH7以上のアルカリ性であると、粘膜への刺激が強くなるためpH2~7の範囲であることが好ましい。

【0014】次に本発明のペプチド経鼻投与用組成物の製剤化について説明する。

【0015】本発明の経鼻投与用組成物は、スプレー剤、点鼻剤、エアゾール剤として用いることができ、これらは酸性水溶液または酸性緩衝液に溶解し、また天然多糖等の高分子化合物一般の水溶性ゲル基剤を用いて調製することができる。また、水中油型エマルジョン、油中水型エマルジョン及びリボソーム等のいわゆるリボ製剤の形で用いることができる。添加剤としては、防腐

剤、抗酸化剤、増粘剤、等張化剤及び香料を添加することができる。以下に基剤及び添加剤の具体例を示すがこれらに限定されるものではない。

【0016】(基剤) 希塩酸、マレイン酸、フマル酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、酒石酸緩衝液、天然ゴム、メチルセルロース類、アクリル酸重合体、ビニル重合体、ヒアルロン酸等。

【0017】(防腐剤) 塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン等。

【0018】(抗酸化剤) ビタミンE類、ブチルヒドロキシルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸塩類等。

【0019】(増粘剤) 多糖類、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸類、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、ポリビ

①サーモンカルシトニン	0.026%w/v
②イブシロンアミノカプロン酸 (以下EACAとする。)	2.000%w/v
③マンニット	5.000%w/v
④ゼラチン	1.000%w/v
⑤塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
⑥精製水	適量
全量	100ml

#### 【0026】[実施例2]

①サーモンカルシトニン	0.026%w/v
②EACA	3.000%w/v
③ゼラチン	1.000%w/v
④メチルパラベン	0.020%w/v
⑤精製水	適量
全量	100ml

#### 【0027】[実施例3]

①ペプチド-25 (WO90/12809の実施例25で得られるペプチド。以下ペプチド-25とする。)	0.026%w/v
②EACA	2.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

#### 【0028】[実施例4]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	5.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

#### 【0029】[実施例5]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	10.000%w/v

ニルピロリドン等。

【0020】(等張化剤) マンニットなどの糖類、グリセリン、塩化ナトリウム等。

【0021】(香料) ハッカ油、オレンジ油、レモン油、メントール、リモネン、バニリン等。

【0022】上記基剤のうち、特にクエン酸緩衝液は細胞間隙の金属イオンのキレート効果により間隙を広げる作用を有することから、イブシロンアミノカプロン酸と併用することにより、一層の吸収性を促進し、速やかに血中カルシウムレベルを低下させる。

【0023】次に製剤化の実施例についてさらに詳細に説明するが、これらの実施例は単に説明のためのものであって、これらにのみ限定されるものではない。

【0024】下記実施例1～実施例12に記載した本発明の経鼻投与用組成物は、ペプチド類及び付加的な添加物を水に溶解、もしくは分散させることによって製造される。

#### 【0025】[実施例1]

①サーモンカルシトニン	0.026%w/v
②イブシロンアミノカプロン酸 (以下EACAとする。)	2.000%w/v
③マンニット	5.000%w/v
④ゼラチン	1.000%w/v
⑤塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
⑥精製水	適量
全量	100ml

#### 【0026】[実施例2]

①サーモンカルシトニン	0.026%w/v
②EACA	3.000%w/v
③ゼラチン	1.000%w/v
④メチルパラベン	0.020%w/v
⑤精製水	適量
全量	100ml

#### 【0027】[実施例3]

①ペプチド-25 (WO90/12809の実施例25で得られるペプチド。以下ペプチド-25とする。)	0.026%w/v
②EACA	2.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

#### 【0028】[実施例4]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	5.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

#### 【0029】[実施例5]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	10.000%w/v

5

6

③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

## 【0030】 [実施例6]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	20.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

## 【0031】 [実施例7]

10

①ペプチド-25	0.026%w/v
②クエン酸・1水和物	1.237%w/v
③クエン酸ナトリウム・2水和物	1.219%w/v
④EACA	3.000%w/v
⑤塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
⑥精製水	適量
全量	100ml

## 【0032】 [実施例8]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②クエン酸・1水和物	1.237%w/v
③クエン酸ナトリウム・2水和物	1.219%w/v
④トラネキサム酸	5.000%w/v
⑤塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
⑥精製水	適量
全量	100ml

## 【0033】 [実施例9]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②EACA	10.000%w/v
③ボロキサマー188	1.000%w/v
④塩化ベンザルコニウム	0.020%w/v
⑤ハッカ油	適量
⑥精製水	適量
全量	100ml

## 【0034】 [実施例10]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②トラネキサム酸	1.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

## 【0035】 [実施例11]

40

①ペプチド-25	0.026%w/v
②トラネキサム酸	5.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量
全量	100ml

## 【0036】 [実施例12]

①ペプチド-25	0.026%w/v
②トラネキサム酸	10.000%w/v
③塩化ベンザルコニウム	0.010%w/v
④精製水	適量

全量

100ml

## 【0037】【実施例13】

①EACA	1.000%w/v
②大豆油	10.000%w/v
③精製卵黄レシチン	1.200%w/v
④グリセリン	2.500%w/v
⑤精製水	適量

全量

100ml

上記組成物を通常の静注用脂肪乳剤の製造方法にしたがって乳化し、平均粒子径100nm~3000nmの乳剤とする。これにペプチド-25を0.026%w/v加えて溶解し、経鼻投与組成物とした。

【0038】次に実験例を挙げて本発明の経鼻投与組成物の効果について説明する。

## 【0039】実験例1

本実験はイブシロンアミノカブロン酸の濃度が2、5、20%になるように調製した実施例3、4および6で得た本発明の経鼻投与組成物3.0μg/kgを5羽のウサギ【白色雄性家兎（ニュージーランド種）】に経鼻投与して行った。

【0040】本実験の対照実験として次の実験を行った。

【0041】対照実験1は実施例3からペプチドを除いた組成物を経鼻投与した。

【0042】対照実験2は実施例3からEACAを除いた組成物3.0μg/kgを経鼻投与した。

【0043】対照実験3は実施例3からEACAを除いた組成物を希釈した組成物80ng/kg（400μ\*

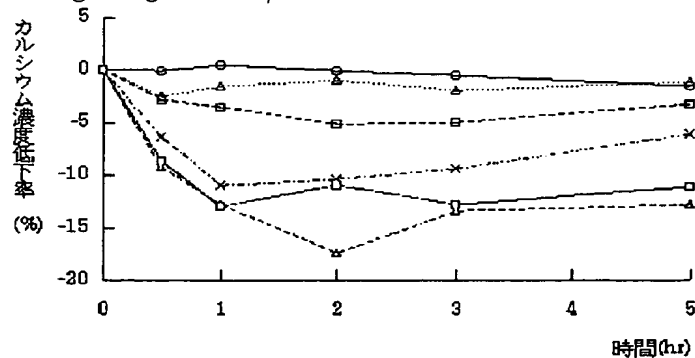
\*1）を筋注した。

10 【0044】上記の実験におけるペプチド-25はカルシトニン活性を有することから、吸収率をカルシウム濃度の低下率を指標として評価することができる。

【0045】投与直前と投与後0.5、1、2、3および5時間後に、500~1000μlの採血を行い、採血した血液をそれぞれ採血後1時間以上室温で放置した。その後その血液を3000rpm20分間遠心分離して得た上澄中のカルシウム濃度を原子吸光度計を用いて測定し、投与直前のカルシウム濃度を基準として低下率を評価した。このカルシウム濃度低下率を第1図に示す。

【0046】イブシロンアミノカブロン酸の濃度が2、5および20%である各薬物投与群の血清カルシウム低下率曲線と、プラセボ投与群の投与後5時間前までの血清カルシウム低下率曲線とに囲まれた部分の面積（AUC）を求め、筋注のそれと比較して生物学的利用率を求めた。これを第1表に示す。（n=5の平均値で示す。）

## 【0047】第1図



対照1	○—○
対照2	□---□
対照3	△.....△
実施例3で得た被験葉	×---×
実施例4で得た被験葉	□—□
実施例6で得た被験葉	△---△

40 投与量（経鼻）×100

第1表 生物学的利用率（%）

組成物	EACA濃度 (%)	生物学的利用率 (%)
実施例3(EACA無し)	0	1.1
実施例3	2	6.0
実施例4	5	8.0
実施例6	20	9.3

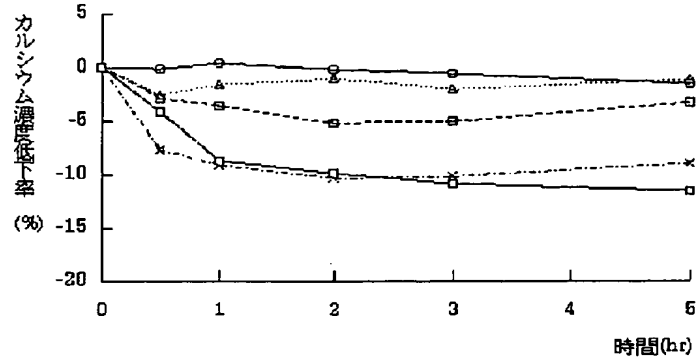
【0048】投与後5時間までの生物学的利用率（%）  
=AUC（経鼻）/AUC（筋注）×投与量（筋注）/ 50

## 【0049】実験例2

実験例1の被験薬を実施例11及び実施例12の組成物  
に変え、同様に実験を行った。この結果を第2図、第2\*

\*表に示す。

## 【0050】第2図



対照1	○—○
対照2	□---□
対照3	△.....△
実施例11で得た被験薬	×-.-.-×
実施例12で得た被験薬	□—□

## ※【0052】実験例3

実験例1の被験薬を実施例7の組成物に変え、同様に実験を行った。この結果を第3図、第3表に示す。

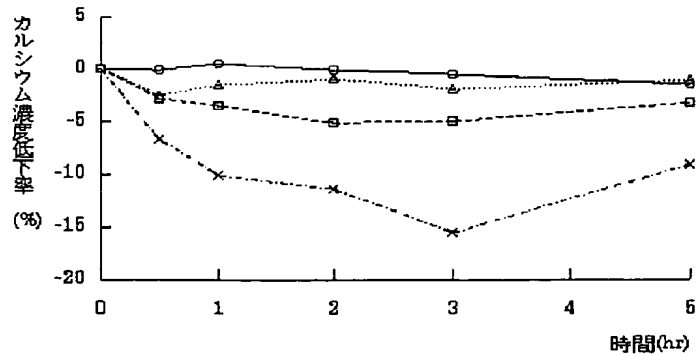
## 【0053】第3図

20

## 【0051】第2表 生物学的利用率(%)

組成物	トラネキム酸濃度(%)	生物学的利用率(%)
実施例1	5	6.4
実施例2	10	6.6

※



対照1	○—○
対照2	□---□
対照3	△.....△
実施例7で得た被験薬	×-.-.-×

40

組成物	吸収促進剤	生物学的利用率(%)
実施例7	EACA 2%	7.9

## 【0054】第3表 生物学的利用率(%)

【0055】以上の実験結果より本発明のペプチド経鼻投与用組成物は、粘膜吸収性の低いペプチドの吸収性を大幅に改善していることがわかる。

フロントページの続き

(72)発明者 木村 孝良  
茨城県稲敷郡阿見町吉原3586 株式会社ツ  
ムラ内



CITED REFERENCE 3

Kokai (Jpn. Unexamined Patent Publication) No. 6-172199

Title of the Invention: Composition for Pernal

Administration of Peptides

Publication Date: June 21, 1994

Patent Application No. 4-351063

Filing Date: December 7, 1992

[0002]

[Related Arts and Problems]

Conventionally, most medical products containing a peptide as an active ingredient are administered in the form of injection-type preparation or peroral administration. However, the administration by an injection-type preparation requires a patient to attend a hospital, gives pain or cannot be easily practiced. Also, the peroral administration is low in the absorptivity from the digestive tract and furthermore subject to decomposition by protease, initial passage effect or the like and therefore, in order to attain absorption in an effective amount from the digestive tract, a very large amount of peptide must be administered.

[0003]

In order to solve these problems, studies are being made for the pernasal administration, however, peptides are not sufficiently high in the pernasal absorptivity and furthermore decomposed by a protease present in the mucosa.

[0004]

For elevating the absorbability from the nasal mucosa, a method of adding a bile salt or a synthetic surfactant and thereby accelerating the absorption is known, however, adverse effects such as irritation or damage of mucosa are brought about by the chronic use and this method cannot be used in practice.

[0005]

Also, a method of adding a protease inhibitor such as

aprotinin and camostat mesylate and thereby accelerating the absorption is known (described in Program of The Pharmaceutical Society of Japan, 111th Conference), however, this method has a problem in view of safety at the application to nasal mucosa and is not used in practice. Accordingly, development of a more effective preparation is being demanded.

[0006]

[Means to Solve the Problems]

Under these circumstances, the present inventors have made intensive investigations to develop a composition for pernasal administration of peptides, which ensures excellent absorbability and safety and less adverse effects, as a result, it has been found that the pernasal absorbability of peptides can be remarkably enhanced by a composition for pernasal administration of peptides, containing an  $\epsilon$ -aminocaproic acid or a tranexamic acid, and by a composition for pernasal administration of peptides, obtained by dissolving an  $\epsilon$ -aminocaproic acid or a tranexamic acid in an acidic citric acid buffer solution. The present invention has been accomplished based on this finding.